

Pallidotomi vid Parkinsons sjukdom

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 99-06-05
Reviderad 02-12-19
Version 3

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Parkinsons sjukdom är en kronisk neurologisk sjukdom som beror på att de dopaminproducerande cellerna i hjärnan förtvinar. De typiska symtomen är muskelstelhet, skakningar och rörelsehämning. Sjukdomen kan med hjälp av L-dopa-läkemedel kontrolleras effektivt under cirka 5–10 år. Därefter uppstår ofta biverkningar i form av ofrivilliga rörelser (dyskinesier) och balansproblem. Neurokirurgiska ingrepp används i liten omfattning som ett komplement till läkemedel vid behandling av Parkinsons sjukdom. Pallidotomi, som är ett stereotaktiskt neurokirurgiskt ingrepp, innebär att sjuklig hjärnvävnad förstörs med hjälp av en elektrodpets som levererar mycket högfrekvent ström. I Sverige beräknas cirka 20 000 personer ha Parkinsons sjukdom. Av dessa uppskattas cirka 500 utgöra målgrupp för någon form av neurokirurgisk behandling, inklusive pallidotomi.

Patientnytta: I en randomiserad studie visades vid 6-månaders uppföljning signifikant förbättring av motorisk funktion, ADL, livskvalitet och dyskinesifri tid hos de opererade. I studien ingick 37 patienter. Efter ytterligare sex månader uppvisade patienterna signifikanta förbättringar, jämfört med före ingreppet, i form av mindre skakningar, stelhet, dyskinesi och högre livskvalitet. I en kontrollerad icke randomiserad studie av 20 patienter uppmättes motsvarande resultat ett år efter ingreppet. Uppföljningsstudier, upp till 13,5 år efter pallidotomin, tyder på en kvarstående effekt på dyskinesi och skakningar, men att övriga positiva effekter avklingar. Dödligheten i samband med ingreppet har beräknats till 1,2 procent. Till de allvarliga komplikationerna hör infarkt och stroke (4 procent), samt neuropsykologiska eller kognitiva konsekvenser som avtagande minnesförmåga och beteendeförändringar. Rapporterade biverkningsfrekvenser varierar mellan studierna, troligen beroende på skillnader i använd teknik samt om det rör sig om ett höger- eller vänstersidigt ingrepp.

Etiska aspekter: Riskerna med pallidotomi, som är ett oåterkalleligt ingrepp, måste vägas mot den förväntade nyttan. Det är viktigt att patienterna erhåller adekvat information om kunskapsläget kring effekterna på kort och lång sikt.

Ekonomiska aspekter: Enligt en engelsk analys skulle kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) ligga mellan 25 000 och 65 000 pund.

Kunskapsläge: Det finns i dagsläget viss* vetenskaplig dokumentation om metodens korttidseffekt på patienternas symtom. När det gäller varaktigheten av dessa effekter liksom deras betydelse för patienternas livskvalitet finns i dag ringa* vetenskaplig dokumentation. Det finns ingen* vetenskaplig dokumentation om kostnadseffektivitet.

Pallidotomi bör utföras inom ramen för uppföljningsstudier så att bättre kunskap erhålls dels om patientnytta och dels om relationen mellan kostnad och nytta.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Metoden

Parkinsons sjukdom är en kronisk, progressiv sjukdom som beror på att de dopaminproducerande cellerna i hjärnan förtvinar. Dopamin reglerar och modulerar bl a kroppens rörlighet. Sjukdomen kan inte botas, men många av symtomen kan lindras effektivt av L-dopahaltiga mediciner samt av så kallad dopamin-härmare och dopamin-nedbrytningshämmare. I takt med att sjukdomen fortskrider, avtar dock den terapeutiska effekten av läkemedlet. Efter cirka fem till tio år får många patienter L-dopaspecifika biverkningar, så kallade hyperkinesier eller dyskinesier (ofrivilliga rörelser) och "on-off-effekter" (plötsliga och ofta oförutsägbara växlingar mellan perioder av god rörlighet och orörlighet).

Pallidotomi har använts i symtomlindrande syfte för personer med Parkinsons sjukdom som inte längre svarar på läkemedelsbehandling. Ingreppet hejdar inte sjukdomsförloppet och undanröjer inte behovet av mediciner. Pallidotomi är ett stereotaktiskt neurokirurgiskt ingrepp som innebär att man med mycket högfrekvent ström levererad via en elektrodspets förstör vävnad i delar av globus pallidus i hjärnan. Pallidotomi utförs alltid under lokalbedövning för att man ska kunna följa effekter och eventuella bieffekter direkt under pågående operation.

Pallidotomi har visat sig ha en gynnsam effekt på sjukdomen genom att överrörlighetssymtom elimineras samtidigt som övriga symtom, t ex stelhet, smärtsamma krampor, skakning och orörlighet, ibland och i varierande grad kan lindras. Pallidotomi kan för vissa patienter möjliggöra ett bibehållande eller en ökning av L-dopadoserna när sjukdomssymtomen kräver det.

Målgrupp

I Sverige beräknas 15 000–20 000 personer lida av Parkinsons sjukdom. Varje år nyinsjuknar 1 000–2 000 personer. Sjukdomen drabbar främst människor över 50 år, i lika hög grad män som kvinnor. Sjukdomen kan med hjälp av L-dopaläkemedel bromsas effektivt under cirka 5–10 år. Därefter uppstår ofta biverkningar i form av ofrivilliga rörelser (dyskinesier), balansproblem och sväljsvårigheter. De patienter som är lämpligast för pallidotomi lider av L-dopaframkallade svåra överrörlighetssymtom eller "on-off" tillstånd där "off"-perioderna präglas av svår muskelstelhet eller muskelsmärter med eller utan skakning. I en rapport från England beräknas cirka 5 procent av samtliga Parkinsonspatienter kunna komma ifråga för någon form av kirurgisk behandling (pallidotomi, thalamotomi eller DBS, se vidare under "Relation till andra metoder") [27]. Översatt till svenska förhållanden innebär det att målgruppen för behandling med någon form av neurokirurgiskt ingrepp, inklusive pallidotomi, kan uppskattas till cirka 500 personer per år.

Relation till andra metoder

Det finns flera symtomlindrande neurokirurgiska metoder för personer med avancerad Parkinsons sjukdom för vilka läkemedelseffekten har upphört. Hit hör de irreversibla ingreppen pallidotomi (destruktion av delar av globus pallidus) och thalamotomi (destruktion av delar av thalamus). Båda dessa ingrepp används sedan några decennier. Till de nyare behandlingsmetoderna hör DBS (Deep Brain Stimulation), en reversibel kronisk elektrisk stimulering antingen i globus pallidus, thalamus eller den subthalamiska kärnan (STN). DBS i STN är för närvarande den metod som ökar i användning, såväl i Sverige som i övriga europeiska länder. DBS har utvärderats i England 1999 [27] och Australien 2001 [33]. På SBU:s kanadensiska och franska motsvarigheter, ANAES och CCOHTA, pågår utvärdering. NICE, National Institute of Clinical Excellence, kommer under år 2005 med en rapport om diagnostik och behandling av Parkinsons sjukdom i primär- och sekundärvård.

Ytterligare en metod är celltransplantation (se Alertrapporten Celltransplantation vid Parkinsons sjukdom). Denna metod, som ännu är experimentell, tycks framför allt gynna patienter som fortfarande har effekt av sin mediciner.

Dessutom pågår studier av flera nya läkemedel, t ex entacapone och amantadine, som tillägg till tidigare behandling eller som singelterapi.

Patientnytta

Det finns en liten, men väl designad, randomiserad studie med väntelistedesign [t ex 2,17]. De 37 patienterna hade avancerad Parkinsons sjukdom, som pågått i mellan 8 och 27 år. Nitton patienter opererades direkt och jämfördes efter 6 månader med dem som ännu inte genomgått operation (n=18). Den motoriska funktionen, mätt med UPDRS 3 i off-fas, förbättrades signifikant hos de patienter som genomgått operation, medan de ännu inte opererade patienterna försämrades. Likaså uppmättes en signifikant förbättring av ADL, livskvalitet och dyskinesifri tid hos de opererade [2]. Efter ytterligare 6 månader genomfördes en uppföljning av både de direktopererade och de 13 som genomgått senarelagd pallidotomi. Både 6 månader och 1 år efter pallidotomi var tremor (skakningar), akinesi (orörlighet), rigiditet (stelhet) och ADL signifikant förbättrade i off-fas, när parkinsonmedicineringen varit utsatt i 12 timmar, jämfört med före operation. I så kallad on-fas, en timme efter intag av läkemedel, var livskvalitet och dyskinesi signifikant förbättrade [17].

I en kontrollerad icke randomiserad studie jämfördes resultaten för 10 opererade patienter med 10 patienter som inte opererats. Patienterna hade haft diagnosen Parkinsons sjukdom i närmare 15 år, och var i åldrarna 48 till 72 år. Ett år efter ingreppet uppmättes en signifikant reduktion av störningar i de motoriska funktionerna samt av stelhet, skakningar och bradykinesi (långsamma rörelser) [25].

Motsvarande resultat har även noterats i ett flertal små, prospektiva fallstudier av mer begränsad metodologisk kvalitet [t ex 1,3,4,7,8,10,11,13,14]. I en engelsk strukturerad review (DEC-rapport) från 1999 dras slutsatsen att de L-dopaframkallade dyskinesierna försvunnit helt eller delvis hos 85–100 procent av patienterna [27]. En annan effekt av pallidotomi har varit viss viktökning vilket sannolikt beror på en minskning av de energikrävande dyskinesierna. Därutöver har noterats bättre mimik och förbättrad sömn pga bättre förmåga att vända sig i sängen. I enstaka studier har L-dopamedicinering kunnat reduceras efter ingreppet, men här är resultaten motstridiga.

Fyra långtidsuppföljningar av pallidotomi (2–13,5 år efter ingreppet) av sammanlagt 63 patienter har identifierats. Resultaten tyder på en kvarstående positiv effekt på kontralateral (belägen på motsatt sida till ingreppet) dyskinesi och skakningar [16,19,24,30]. I en av studierna hade de positiva effekterna, t ex på ipsilateral (belägen på samma sida som ingreppet) dyskinesi, frysning av gången samt ADL-förmåga, upphört eller var sämre än före ingreppet vid 2-årsuppföljning [30]. I en uppföljning rapporterade merparten av patienterna fortfarande fyra år efter ingreppet en bättre livskvalitet än före operation [16].

Komplikationer och biverkningar

Stereotaktisk kirurgi är i sig förknippad med risk för infarkt och blödning. I en systematisk översikt av okontrollerade prospektiva studier av unilateral (ensidig) pallidotomi fann man en förekomst av infarkt och blödning i hjärnan på nära 4 procent. Dödligheten var 1,2 procent. Detta anses dock i stort motsvara komplikationsfrekvensen vid andra stereotaktiska neurokirurgiska ingrepp [18], i synnerhet om mikroelektroddeteknik används [15,28].

Det finns också en risk att vävnad förstörs i omgivande strukturer i pallidum, vilket kan leda till skador t ex på de nervbanor som förmedlar motorik. Andelen patienter med biverkningar efter unilateral pallidotomi var cirka 30 procent i de prospektiva studierna. Hos 14 procent blev dessa biverkningar permanenta. Till de oftast förekommande permanenta biverkningarna hör personlighets- och beteendeförändringar, dysartri (talrubbningar), dysfagi (svårigheter att svälja), facial pares (försvagning av ansiktsmuskulaturen) och onormalt stor salivutsöndring [18].

Frekvensen allvarliga biverkningar och stroke var 14 respektive 5 procent högre i de studier där man använt sig av mikroelektroddeteknik för att lokalisera målet för ingreppet [15,18,28]. Blödningsrisken har varit låg (mindre än 1 procent) i de serier av opererade patienter där man har använt makroelektrod och makrostimuleringsteknik, vilket är den teknik som används i Sverige [5]. Flera reviewstudier har visat på att användandet av mikroelektroddeteknik resulterat i högre risk för allvarliga komplikationer, framför allt blödningar, än vid makroelektrodstimulering. I en review av 85 studier (n=1959) beräknas blödningar i hjärnan ha inträffat hos 2,7 procent respektive 0,5 procent av patienterna, beroende på använd teknik [15]. I en metaanalys beräknades motsvarande komplikationsfrekvens till $1,3 \pm 0,4$ respektive $0,25 \pm 0,2$ procent [28].

I ett gemensamt arbete från Umeå och Los Angeles som omfattade 156 pallidotomiopererade patienter har följande biverkningar, med varaktighet mer än sex månader efter operation, rapporterats; uttalad trötthet (1,3 procent), försämrat minne (2,6 procent), röstbortfall (0,6 procent), talsvårigheter (2 procent), svaghet i ansikts- eller benmuskulatur (0,6 procent), synfältsbortfall (0,6 procent), och försenad stroke tre till fyra veckor efter operation (1,3 procent) [6].

Bilateral (dubbelsidig) pallidotomi tycks vara förknippad med en mycket hög (70 procent) andel svåra biverkningar i form av depression, avtagande kognitiv förmåga och talsvårigheter, i synnerhet när mikroelektrodeknik används [18]. En studie med mikroelektrodeknik avbröts efter att samtliga tre patienter utvecklat bl a apati och depression [26]. Andra neuropsykologiska eller kognitiva konsekvenser av pallidotomi har uppmärksamats och diskuteras eftersom resultaten inte är samstämmiga [32]. En orsak till de varierade resultaten både för de eftersträlvade motoriska, och de oönskade kognitiva konsekvenserna kan dock bero på skillnader i t ex lesionens storlek och lokalisation. Skillnader i effekter mellan höger- och vänstersidiga ingrepp har rapporterats [t ex 21,31,32]. Till de oftast noterade biverkningarna, särskilt efter vänstersidiga pallidotomier, hör avtagande talflödesförmåga, vilket dock tycks vara övergående [21,32]. Resultaten vad gäller minnesförmåga, både verbal och visuell, är motstridiga [32]. I en studie noterades beteendeförändringar hos 25–30 procent av 42 patienter. Hos dessa patienter visade det sig att lesionerna orsakade av ingreppet låg i den limbiska och associativa delen av pallidum. Beteendeförändringarna påverkade patienternas förmåga att fungera socialt och i arbetslivet, vilket innebar en stor påfrestning för patienterna och deras anhöriga [31].

Det kan noteras att effekten av L-dopabehandling på kognitiv funktion ännu inte är helt klarlagd. Det finns studier som tyder både på förbättrade och på försämrade funktioner. I studier har också noterats en ökad förekomst av demens vid uppföljning av de pallidotomiopererade. Den undergrupp av patienter som utgör målgrupp för pallidotomi har dock en högre risk för att utveckla demens än hela populationen med Parkinsons sjukdom [32].

Kostnader och kostnadseffektivitet

Operationskostnaderna är beroende av den utrustning som används, av operationstidens längd, vårdtidens längd samt den pre- och postoperativa utredningens omfattning. I Umeå uppgick klinikens ersättning för en pallidotomioperation år 2001 till 54 000 kr. Pallidotomi förutsätter en preoperativ undersökning med magnetkamera. Själva operationen, som normalt varar i cirka två timmar, görs med lokalbedövning utan behov av narkos eller postoperativ intensivvårdsplats. Vårdtiden efter operationen är en till tre dagar. Operationen kan bidra till minskat behov av hemhjälp och annan omsorg för en del av patienterna [10].

I en brittisk studie har man gjort en uppskattning av kostnaden för pallidotomi per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för patienter med medelsvår till svår Parkinson. Kostnaden under de 12 första månaderna efter operation beräknas ligga mellan 25 000 och 65 000 pund per QALY. Kostnaderna för svåra fall varierar mellan 16 000 och 27 000 pund beroende på vilka antaganden man gör avseende patientens status före operationen. Om uppföljningsperioden förlängs kommer kostnaderna per QALY sannolikt att minska. [12]

Etiska aspekter

De risker som är förenade med denna operation måste vägas mot den förväntade nyttan av ingreppet. Så länge patientnyttan överstiger eventuella biverkningar bör det inte utgöra något etiskt problem att ingreppet är oåterkalleligt. I debatten om dessa operationer har begreppet "oåterkalleligt" använts därför att en del av hjärnan förstörs eller avlägsnas vid operationen. Den del av hjärnan som är föremål för operationen är emellertid sjuk och utgör ofta ett störningsmoment som påverkar den övriga friska hjärnans funktioner negativt. Vid tiden för operation har medicinering och andra medicinska åtgärder slutat hjälpa. Det är viktigt att patienterna erhåller adekvat information om operationen och görs delaktiga i beslutet.

Sjukvårdens struktur och organisation

Sjukvårdens struktur eller organisation berörs inte av metoden. Samtliga neurokirurgkliniker i landet förfogar över de stereotaktiska instrument som behövs. Emellertid saknas i Sverige för närvarande tillräcklig kompetens för pallidotomibehandling. DBS-baserade procedurer används allt mer.

Utbredning i Sverige

I Sverige har uppskattningsvis 500–600 pallidotomier genomförts mellan år 1985 och 2001. Flertalet av dessa ingrepp har utförts vid den neurokirurgiska kliniken i Umeå men enstaka patienter har även opererats vid klinikerna i Lund och på Karolinska Sjukhuset. Ett fåtal patienter har också opererats på Sophiahemmet i Stockholm. För närvarande görs pallidotomier endast i Umeå.

DBS i STN utförs numera på samtliga universitetssjukhus i Sverige.

Pågående forskning

Forskning och utvärdering av effekter, i synnerhet på ADL och hälsorelaterad livskvalitet, av pallidotomi pågår fr a i Oxford och i Umeå [20,22,23,29].

Forskning pågår också för att utvärdera DBS i STN. Preliminära rapporter har visat att denna metod överträffar pallidotomi i lindring av symtomen rörelsearmod (hypokinesi) och frysning av gången hos patienter med avancerad Parkinsons sjukdom [9]. Risker och långtidseffekter av DBS i STN är dock ännu inte utvärderade.

Sakkunnig

Marwan Hariz, Professor, National Hospital of Neurology and Neurosurgery, London.

Granskare

Olle Corneliussen, Med dr, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Referenser

1. Baron MS, Vitek JL, Bakay RA, Green J, Kaneoke Y, Hashimoto T et al. Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior GPi pallidotomy: 1-year results of a pilot study. *Ann Neurol* 1996;40:355-66.
2. de Bie RM, de Haan RJ, Nijssen PC, Rutgers AW, Bente GN, Bosch DA et al. Unilateral pallidotomy in Parkinson's disease; a randomised single-blind, multicenter trial. *Lancet* 1999;354:1665-9.
3. Dogali M, Fazzini E, Kolodny E, Eidelberg D, Sterio D, Devinski O et al. Stereotactic ventral pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45:753-61.
4. Fazzini E, Dogali M, Sterio D, Eidelberg D, Beric A. Stereotactic pallidotomy for Parkinson's disease: A long-term follow-up of unilateral pallidotomy. *Neurology* 1997;48:1273-7.
5. Hariz MI, De Salles AA. The side-effects and complications of posteroventral pallidotomy. *Acta Neurochir suppl* 1997;68:42-8.
6. Hariz MI. Controversies in pallidal surgery. *Acta Neurochir Suppl* 1997;68:1-10.
7. Johansson F, Malm J, Nordh E, Hariz M. Usefulness of pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:125-32.
8. Kishore A, Turnbull IM, Snow BJ, de la Fuente-Fernandez R, Schulzer M, Mak E et al. Efficacy, stability and predictors of outcome of pallidotomy for Parkinson's disease. Six-month follow-up with additional 1-year observations. *Brain* 1997;120:729-37.
9. Kumar R, Lozano AM, Montgomery E, Lang AE. Pallidotomy and deep brain stimulation of the pallidum and subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13: 73-82.
10. Lang AE, Lozano AM, Montgomery E, Duff J, Tasker R, Hutchinson W. Posteroventral medial pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1036-42.
11. Lozano AM, Lang AE, Galvez-Jimenez N, Miyasaki J, Duff J, Hutchinson WD et al. Effect of GPi pallidotomy on motor function in Parkinson's disease. *Lancet* 1995;346:1383-7.
12. Roberts G. Pallidotomy for Parkinson's disease. R&D Directorate, NHS Executive South and West. 1996 March. Development and Evaluation Committee Report No 51.
13. Samuel M, Caputo E, Brooks DJ, Schrag A, Scaravilli T, Branston NM et al. A study of medial pallidotomy for Parkinson's disease: clinical outcome, MRI location and complications. *Brain* 1998;121:59-75.
14. Scott R, Gregory R, Hines N, Carroll C, Hyman N, Papanastasiou V et al. Neuropsychological, neurological and functional outcome following pallidotomy for Parkinson's disease. A consecutive series of eight simultaneous bilateral and twelve unilateral procedures. *Brain* 1998;121:659-75.

Nya referenser vid uppdatering 02-12-19

15. Alkhani A, Lozano AM. Pallidotomy for parkinson disease: a review of contemporary literature. *J Neurosurg* 2001;94:43-9.
16. Baron MS, Vitek JL, Bakay RA, Green J, McDonald WM, Cole SA et al. Treatment of advanced Parkinson's disease by unilateral posterior GPi pallidotomy: 4-year results of a pilot study. *Mov Disord* 2000;15:230-7.
17. de Bie RM, Schuurman PR, Bosch DA, de Haan RJ, Schmand B, Speelman JD. Outcome of unilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease: cohort study of 32 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(3):375-82
18. de Bie RM, de Haan RJ, Schuurman PR, Esselink RA, Bosch DA, Speelman JD. Morbidity and mortality following pallidotomy in Parkinson's disease: a systematic review. *Neurology* 2002;58(7):1008-12.
19. Fine J, Duff J, Chen R, Chir B, Hutchison W, Lozano AM et al. Long-term follow-up of unilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2000;342:1708-14.
20. Gray A, McNamara I, Aziz T, Gregory R, Bain P, Wilson J et al. Quality of life outcomes following surgical treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(1):68-75.
21. Green J, McDonald WM, Vitek JL, Haber M, Barnhart H, Bakay RA et al. Neuropsychological and psychiatric sequelae of pallidotomy for PD. clinical trial findings. *Neurology* 2002;58(6):858-65.
22. Hariz G-M, Lindberg M, Hariz MI, Bergenheim AT. Does the ADL part of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale measure ADL? An evaluation in patients following pallidotomy and thalamic deep brain stimulation. *Movement Disorders*, accepted 2002.

23. Hariz G-M, Lindberg M, Hariz MI, Bergenheim AT. Gender differences in disability and health-related quality of life in patients with Parkinson's disease treated with stereotactic surgery. *Acta Neurol Scand*, accepted 2002.
24. Hariz MI, Bergenheim AT. A 10-year follow-up review of patients who underwent Leksell's posteroventral pallidotomy for Parkinson's disease. *J Neurosurg* 2001;94:552-8.
25. Merello M, Nouzeilles MI, Cammarota A, Betti O, Leiguarda R. Comparison of 1-year follow-up evaluations of patients with indication for pallidotomy who did not undergo surgery versus patients with Parkinson's disease who did undergo pallidotomy: a case control study. *Neurosurgery* 1999;44(3):461-7.
26. Merello M, Starkstein S, Nouzeilles MI, Kuzis G, Leiguarda R. Bilateral pallidotomy for treatment of Parkinson's disease induced corticobulbar syndrome and psychic akinesia avoidable by globus pallidus lesion combined with contralateral stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(5):611-4.
27. Nicholson T, Milne R. Pallidotomy, thalamotomy and deep brain stimulation for severe Parkinson's disease. Southampton: Wessex Institute for Health Research and Development; 1999 December. Development and Evaluation Committee Report No 105.
28. Palur RS, Berk C, Schulzer M, Honey CR. A metaanalysis comparing the results of pallidotomy performed using microelectrode recording or macroelectrode stimulation. *J Neurosurg* 2002;96:1058-62.
29. Parkin SG, Gregory RP, Scott R, Bain P, Silburn P, Hall B et al. Unilateral and bilateral pallidotomy for idiopathic Parkinson's disease: a case series of 115 patients. *Mov Disord* 2002;17(4):682-92.
30. Samii A, Turnbull IM, Kishore A, Schulzer M, Mak E, Yardley S et al. Reassessment of unilateral pallidotomy in Parkinson's disease. A 2-year follow-up study. *Brain* 1999;122(Pt3):417-25.
31. Trepanier LL, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of posteroventral pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51(1):207-15.
32. York MK, Levin HS, Grossman RG, Hamilton WJ. Neuropsychological outcome following unilateral pallidotomy. *Brain* 1999;122(Pt 12):2209-20.
33. MSAC, Medical Services Advisory Committee, application 1031. Deep brain stimulation for the symptoms of Parkinson's disease. Assessment report. April 2001. www.msac.gov.au